

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-068963

(43)Date of publication of application : 08.03.2002

(51)Int.Cl.

A61K 9/08

A61J 1/05

A61K 47/08

A61K 47/10

(21)Application number : 2000-255320

(71)Applicant : ROHTO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.08.2000

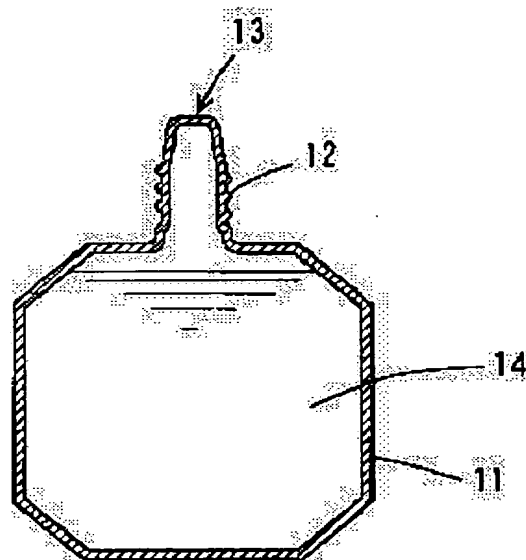
(72)Inventor : KURUMADA HISAKI  
KOIKE TETSUHISA

## (54) LIQUID AGENT AND CONTAINER

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a liquid agent which can prevent the decrease in the concentration of a lipo-soluble ingredient such as a functional ingredient over a long period.

SOLUTION: A liquid agent 14 containing a lipo-soluble ingredient is received in a sealable container having a receiving portion 11 for receiving the liquid agent and a neck portion 12 which is extended from the receiving portion and whose tip is sealed. The inside of the container is formed from a rigid synthetic resin (a polyester-based resin, a polycarbonate-based resin, or the like). The lipo-soluble ingredient is, for example, a terpene-based compound (a menthol compound, a camphor compound, or the like), and the content of the terpene-based compound is about 0.0001 to 5 (W/V)%.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

[Claim 1] Liquids and solutions which are the liquids and solutions held in the sealing container in which it has the neck section which extended from the hold section and this hold section for holding liquids and solutions, and the point blockaded, and the inside was formed with hard synthetic resin at least, and contain a lipophilicity component at least.

[Claim 2] Liquids and solutions according to claim 1 whose lipophilicity component is a terpene system compound.

[Claim 3] Liquids and solutions according to claim 1 or 2 with which the lipophilicity component was chosen from menthol and camphor and which are kinds at least.

[Claim 4] Liquids and solutions according to claim 2 whose content of a terpene system compound is 0.0001-5(W/V) %.

[Claim 5] Liquids and solutions given in one term of claims 1-4 in which the container is formed with a kind of hard [ at least ] synthetic resin chosen from polyester system resin and polycarbonate system resin.

[Claim 6] Liquids and solutions given in one term of claims 1-5 which are membrane application pharmaceutical preparation.

[Claim 7] The container which is a container which the inside was formed with hard synthetic resin at least, and held the liquids and solutions of a publication in one term of claims 1-6, and is equipped with the hold section for holding said liquids and solutions, and the lock out section in which opening for making liquids and solutions flow out of this hold section is possible.

[Claim 8] How to control adsorption of a lipophilicity component in a container by holding the liquids and solutions which contain a lipophilicity component in a container according to claim 7.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

## [Detailed Description of the Invention]

## [0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the control approach of adsorption of the lipophilicity component using the container for holding the liquids and solutions containing a lipophilicity component, and these liquids and solutions, and said container.

## [0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, generally the container which holds liquids and solutions, such as ophthalmic solutions, consists of two or more members, such as a body of a container, a nozzle, and a cap. The body of a container has the neck section in the upper part of the liquid hold section by which blow molding was carried out, and opening is formed in the crowning of this neck section. Moreover, in order to carry out fitting of the nozzle to opening of the body of a container in order to carry out the optimum dose pour of the contents liquid, and to control exsorption of the contents liquid from said nozzle tap hole, the whole opening is covered with a cap. In such a container, the body of a container is usually manufactured by blow molding, injection shaping, injection blow molding, etc., using elasticity synthetic resin, such as hard synthetic resin, such as polyethylene terephthalate, and polyethylene, as a raw material. Moreover, a nozzle is manufactured with elasticity synthetic resin, such as polyethylene, and the cap is manufactured with hard synthetic resin, such as polystyrene.

[0003] There is much what, on the other hand, makes the product property the sensuous descriptions, such as coolness which contains terpene system compounds, such as menthol and camphor, as a functionality component (perfume component, cool a degassed part) etc. in liquids and solutions, such as ophthalmic solutions held in a container, and these terpenes system compound has in them. And if the combination concentration of a functionality component is too high in the case of the product applied to a sensitive organ to a stimulus like membrane, since the urtication and too much stimulus will be given and displeasure will be produced, it is necessary to make combination concentration low. However, since a functionality component is lipophilicity, it tends to stick to the elasticity synthetic resin which is container ingredients, such as polyethylene and polypropylene. For this reason, if the container made of elasticity synthetic resin is filled up with said liquids and solutions, since a container will be further adsorbed in these easily-adsorbable nature components (functionality component) with combination concentration low from the first, the concentration of a functionality component decreases further with time, and the sensuous description of a product is easy to be spoiled.

[0004] Since such a problem is avoided, when using for the body of a container the existing container which has opening, it is possible but to make it the product made of hard synthetic resin without adsorption of functionality component components, such as polyethylene terephthalate, on the body of a container, and in order to make fitting with the body of a container easy, it is necessary to use elasticity synthetic resin, such as supple polyethylene, for a nozzle.

[0005] The container which becomes JP,1-18529,Y from the drug solution bottle made of elasticity synthetic resin and the inside plug with which the regio oralis (opening) of this drug solution bottle is equipped is indicated, and this inside plug has the dual structure formed with the container liner made of hard synthetic resin, and the outer case made of elasticity synthetic resin. Since this reference will be adsorbed in some drug solutions if elasticity synthetic resin is used for an inside plug, it is indicated by that there is a possibility that a drug solution may deteriorate, and by forming the container liner of an inside plug with hard synthetic resin that contact to a drug solution and elasticity synthetic resin is abolished substantially, and deterioration of a hold drug solution can be prevented. However, even if it used such an inside plug, it was difficult to fully reduce adsorption of the easily-adsorbable nature component in a drug solution, and it was a problem especially when the combination concentration of an easily-adsorbable nature component was low. In addition, since it is not only restrained on shaping, but is produced with hard synthetic resin like [ the body of a container ] the nozzle even if it is able to fabricate although using hard synthetic resin for all the quality of the materials of a nozzle is also considered, sealing nature is bad only at fitting of the body of a container, and a nozzle. Although it is possible to paste up a fitting part by welding, joining, etc. after fitting a nozzle into the body of a container in order to solve this, there are many production control top problems and they are lacking in actuality.

[0006] In addition, in order to simplify a production process, the liquids-and-solutions hold container which does not have a nozzle is also known. For example, the plastic envelope with which the crowning of the neck part in the body of a container was blockaded by JP,48-50880,A and the registration utility model No. 2560817 official report till use is indicated. The container of said registration utility model No. 2560817 official report is manufactured by blockading the tap hole side edge section of a Plastic solid, after carrying out blow molding of the part except the tap hole edge of parison and pouring in a predetermined liquid according to the well-known blow molding technique. Since the body of a container can maintain a seal condition until it will open using projections, such as a pin, if such a container is used, there is neither a liquid spill at the time of transportation nor fear of contamination of the contents liquid by mixing of a microorganism until it opens. As the quality of the material which forms the body of a container, elasticity synthetic resin, such as polyethylene, is mainly used.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Therefore, the purpose of this invention is to offer the liquids and solutions and the container which continue and can prevent concentration reduction of lipophilicity components, such as a perfume component and a cool-ized component, at a long period of time.

[0008] Even if other purposes of this invention are low-concentration lipophilicity components, they are to offer the liquids and solutions and the container which continue at a long period of time and can maintain concentration.

[0009]

[Means for Solving the Problem] In order to attain said technical problem, as a result of inquiring wholeheartedly, when the sealing container formed with hard synthetic resin was used, this invention persons could control concentration reduction of a lipophilicity component (perfume component, cool [ Especially ] degassed functionality components), found out that it continued at a long period of time, and liquids and solutions could be saved stably, and completed this invention.

[0010] That is, the liquids and solutions (membrane application pharmaceutical preparation etc.) of this invention are held in the sealing container which has the neck section which contained the lipophilicity component, and extended from the hold section and this hold section for holding liquids and solutions, and the point blockaded. In addition, the inside of said container is formed with hard synthetic resin (polyester system resin, polycarbonate system resin, etc.). Lipophilicity components may be for example, terpene system compounds, such as menthol and camphor, and the content of a terpene system compound may be 0.0001 – 5(W/V) % extent.

[0011] The container which the inside was formed with hard synthetic resin at least, and held said liquids and solutions is also contained in this invention. This container is equipped with the hold section for holding said liquids and solutions, and the lock out section in which opening for making liquids and solutions flow out of this hold section is possible.

[0012] Moreover, the approach of controlling adsorption of a lipophilicity component in a container is also included in this invention by holding the liquids and solutions which contain a lipophilicity component in said container.

[0013] In addition, it sets on these specifications and "seal" means that a gas and a liquid are not invaded or revealed. Moreover, the tap holes (crowning of the neck section etc.) of liquids and solutions are blockaded physically and irreversibly by the lock out section, and "a sealing container" means the container with which the sealed container is meant, for example, the tap hole is not blockaded by the member in which desorption, such as a cap and a plug, is possible, and the tap hole is physically blockaded by welding, joining, etc. like a blow philharmonic sealed container till use.

[0014]

[Embodiment of the Invention] The liquids and solutions (drug solution) of [liquids-and-solutions] this invention contain the lipophilicity component. As a lipophilicity component, an adsorbent component, for example, a terpene system compound, a xanthin system compound, fat soluble vitamins (caffeine etc.), such as vitamin A, vitamin D, vitamin E, and vitamin Ks, a lipophilicity drug, etc. can be illustrated to elasticity synthetic resin (polyethylene etc.). Said lipophilicity component is independent, or it can be used, combining it two or more sorts. Usually, a kind of component chosen from a terpene system compound, a xanthin system compound, and fat soluble vitamins is used at least.

[0015] a terpene system compound — terpene hydrocarbon (monoterpene hydrocarbons, such as a limonene, a pinene, and camphor, —) terpene alcohol (citronellol —), such as sesquiterpene hydrocarbons, such as RISHICHIN Monoterpene alcohols, such as a geraniol, linalool, menthol, a terpeneol, and a borneol, Sesquiterpene alcohol, such as a farnesol, diterpene alcohols, etc., terpene aldehyde (citronellal and a citral (beta-citral = neral) —) Terpene ketone [ , such as monoterpene ketones, such as menthone, KARUBO menthone and ionone, ], such as diterpene aldehydes, such as monoterpene aldehydes, such as safranal, and retinal, can be illustrated. These terpene system compounds may be any of d-, l-, and dl-object. Furthermore, essential oil of the oily component containing a terpene system compound, for example, a eucalyptus oil, bergamot oil, fennel oil, mentha oil, rose oil, peppermint oil, a cool mint, etc. is included in a lipophilicity component.

[0016] Terpene hydrocarbon, such as limonenes, pinenes, and camphor, terpene alcohol, such as geraniols, menthol, and borneols (d-borneol = camphor Borneo etc.), essential oil (a eucalyptus oil, bergamot oil, cool mint, etc.), etc. are included in pans, such as a terpene system compound and a xanthin system compound, especially preferably at a desirable lipophilicity component for menthol (l-menthol, dl-menthol, etc.) and camphor (dl-camphor, d-camphor, etc.). The terpene system compound has fragrance and cool nature, and since it is too exciting when it generally uses so much, it uses them for the minute amount in liquids and solutions. such [ in this invention ] a fragrance component (perfume component) — cool — since liquids and solutions are held in the specific container even if it is a degassed part, the concentration fall under storage can be controlled and loss of fragrance or cool nature can be prevented.

[0017] Although especially the amount of a lipophilicity component is not restricted, when a lipophilicity component has fragrance and cool nature, it is a minute amount comparatively. the content of the lipophilicity component in liquids and solutions (especially functionality components, such as a terpene system compound) — for example, 0.0001 – 5(W/V) % extent — desirable — 0.001 – 0.5(W/V) % extent — it is 0.001 – 0.1(W/V) % extent still more preferably. in addition — membrane application liquids and solutions — the content of a lipophilicity component (especially functionality components, such as a terpene system compound) — usually — 0.001 – 0.1(W/V) % extent — it is 0.001 – 0.01(W/V) % extent preferably.

[0018] A solution agent, suspension, an emulsion, extracts or tincture, syrups, lotions, etc. are contained in said liquids and solutions. The liquids and solutions [partial administration liquids and solutions, such as a therapy agent for ophthalmology (ophthalmic solutions, such as ophthalmic solutions, collyrium, and an intraocular infusion solution, are also included) and a nasal drop,] etc. applied to membrane (eye membrane, tunica mucosa nasi, etc.), the liquids and solutions (oral administration service water sex liquids and solutions, for example, a nourishment tonic, a preservative, cold medicine, etc.) administered orally, the liquids and solutions for contact lenses, injection medicinal pharmaceutical preparation, liquids for external use, etc. may be mentioned to desirable pharmaceutical preparation, and you may be cosmetics etc. Especially the pharmaceutical preparation of this invention is useful as membrane application pharmaceutical preparation, for example, eye membrane, or tunica-mucosa-nasi application pharmaceutical preparation (for example, ophthalmic solutions, collyrium, a nasal drop, etc.).

[0019] Especially the class of active principle (pharmacological activity or bioactive component) in said liquids and solutions is not restricted. The application and class of liquids and solutions are embraced. Various active ingredients, for example, antiinflammatory drug component, An antiallergic drug component, an antipyretic analgesic component, a psychopharmaceuticals component, an antihypertensive drug component, A diuretic component, an antitussive component, an expectorant component, an anti-\*\*\*\*\* component, a stomachic component, a digestive component, a antiulcer drug component, an ischemia medicine component, an astrigent component, antibacterial or an antimicrobial component, an antitumor drug component, hormone, protein or peptides, vitamins, and amino acid can be used. In this invention, the following components (component especially applied to an eye or the tunica mucosa nasi) can be illustrated, for example as a component of suitable membrane application pharmaceutical preparation (especially ophthalmic solutions, a nasal drop).

[0020] Congestion remover (vasoconstrictor or sympathomimetic drug) : alpha-adrenergic drug, For example, an imidazoline derivative (naphazoline, tetrahydrozoline, etc.), beta-phenyl ethylamine derivative (phenylephrine and epinephrine —) Those salts, such as ephedrine and methylephedrine (For example, naphazoline hydrochloride, naphazoline nitrate, phenylephrine hydrochloride, epinephrine hydrochloride, ephedrine hydrochloride, methylephedrine hydrochloride, tetracaine hydrochloride, nitric-acid tetrahydrozoline, etc.) etc. — intraocular pressure depressant: — for example Pilocarpine or its salts (pilocarpine hydrochloride etc.), isopropyl unoprostone, Distigmine bromide, KARUBAKO marl, carteolol hydrochloride, bethunolol hydrochloride, Timolol maleate, dipivefrin hydrochloride, echothiopate iodide, Eye muscle accommodation components, such as diclofenamid and a beta receptor cutoff agent : The cholinesterase inhibitor which has acetylcholine and a similar active center, For example, a myopia therapy and preventives, such as the 4th class ammonium compounds, such as neostigmine methylsulfate : for example Resolution (or anti-flame) agents, such as tropicamide, cyclopentolate, and endothelin, or an astrigent : for example Epsilon-aminocaproic acid, berberine, an azulene sulfonic acid, Glycyrrhizic acid, an enzyme drug, methyl salicylates (lysozyme chloride etc.), allantoin, zinc, and those salts (berberine chloride and berberine sulfate —) In addition, azulene sulfonate sodium, dipotassium glycyrrhizinate, a zinc sulfate, lactic-acid zinc, etc. as a resolution (or anti-flame) agent an aromaticity carboxylic-acid derivative (ibuprofen —), for example, aryl carboxylic acids Ketoprofen, naproxen, spurofen, indomethacin, pranoprofen, Mefenamic acid, dichlofenac, bromine fenac, 2-naphthyl acetic acid, Pyridone carboxylic acids (ROMEFUROKISAN, norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, toss FUROKISASHIN, etc.), such as a 2-naphthoxy acetic acid and a salicylic acid, can be illustrated.

[0021] Antihistamine:, for example, chlorpheniramine maleate, diphenhydramine, Iproheptine, ketotifen fumarate, emedastine difumarate, clemastine fumarate, Antiallergic agents, such as azelastine, REBOKABASUCHIN, OROBATAJIN, and those salts (diphenhydramine hydrochloride, hydrochloric-acid iproheptine, azelastine hydrochloride, levocabastine hydrochloride, hydrochloric-acid OROBATAJIN, etc.) : for example An antimicrobial agent or sulfa drugs, such as cromoglycic acid, amlexanox, ibudilast, suplatast tosilate, pemirolast, tranilast, and those salts (disodium cromoglycate etc.) : for example sulfonamides (sulfamethoxazole, sulfisoxazole, or those salts (sulfamethoxazole sodium —)) acrinols, such as sulfisomidine sodium, and quarternary ammonium salt (a benzalkonium chloride —) Vitamins, such as alkylpolyamino ethylglycine, such as benzethonium chloride and cetylpyridinium chloride, ofloxacin, and norfloxacin : for example Vitamin B2 (or flavin adenine dinucleotide sodium), Vitamin B6 (or pyridoxine hydrochloride), vitamin B12 (or cyanocobalamine), Retinol acetate (vitamin A acetate), retinol palmitate, Amino acid, such as tocopherol acetate (vitamin-E acetate), acetic-acid d-alpha-tocopherol, Panthenol, sodium pantothenate, and calcium pantothenate : for example Saccharides, such as L-aspartic acid or its salts (potassium L-aspartate, L-aspartic acid magnesium, magnesium and potassium L-aspartate, etc.), and aminoethylsulfonic acid (taurine) : for example Monosaccharides (glucose etc.), disaccharide (trehalose, a lactose, fructose, etc.), a cellulose or its derivative (the hydroxypropyl methylcellulose —) giant-molecule saccharides (sodium chondroitin sulfate —), such as methyl cellulose and hydroxyethyl cellulose The component of others, such as sugar-alcohol (a mannitol, xylitol, sorbitol, etc.), such as hyaluronate sodium : further, according to an application, if polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, etc. are required Various active ingredients (procaine hydrochloride etc.), such as local anesthetic (oxybuprocaine, lidocaine, lidocaine hydrochloride, etc.) and an aponia-ized agent, may be used.

[0022] Usually, the salt permitted at least on a kind of components chosen from the following group among these components or those pharmaceutical sciences can be used.

[0023] Naphazoline, phenylephrine, epinephrine, ephedrine, methylephedrine, Tetrahydrozoline, neostigmine methylsulfate, epsilon-aminocaproic acid, Berberine chloride, an azulene sulfonic acid, glycyrrhizic acid, lysozyme chloride, Allantoin, zinc, chlorpheniramine maleate, diphenhydramine, Iproheptine, ketotifen fumarate, emedastine difumarate, clemastine fumarate, Azelastine, REBOKABASUCHIN, OROBATAJIN, cromoglycic acid, amlexanox, Ibudilast, suplatast tosilate, pemirolast, tranilast, Sulfamethoxazole, sulfisoxazole, the sulfisomidine, An acrinol, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride, alkylpolyamino ethylglycine, Ofloxacin, norfloxacin, flavin adenine dinucleotide, A pyridoxine, cyanocobalamine, retinol, a tocopherol, Panthenol, pantothenic acid, an aspartic acid, aminoethylsulfonic acid, a glucose, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, and polyvinyl alcohol — the component of these — independent — or two or more sorts can be used, combining.

[0024] the content of these components — the class (or application) of liquids and solutions, the class of active ingredient, etc. — responding — it can choose — for example, the liquids-and-solutions whole — receiving — 0.0001-30 (W/V) % — desirable — 0.001-10(W/V) % — it can choose from the range of 0.01 - 10(W/V) % extent still more preferably.

[0025] The content (unit: (W/V) %) of each component is [ in / on this invention and / in a concrete target / suitable aqueous liquids and solutions (ophthalmic solutions or liquids and solutions for the departments of a nose) ] as follows more.

[0026] congestion remover (vasoconstrictor or sympathomimetic drug):, effective dose (for example, 0.0001) -0.5 [ for example, ], — desirable — 0.0005 to 0.3 — further — desirable — about [ 0.001-0.1 ] intraocular pressure depressant: — for example effective dose (for example, 0.001) -10 — desirable — 0.005-5 — further — desirable — about [ 0.01-3 ] eye muscle accommodation component: — for example effective dose (for example, 0.0001) -0.01 — desirable — 0.0002 to

0.05 — further — desirable — an about [ 0.0003–0.005 ] myopia therapy, and preventive: — for example effective dose (for example, 0.001) –5 — desirable — 0.005–3 — further — desirable — 0.01 to about one — resolution (or anti-flame) agent or astringent: — for example effective dose (for example, 0.001) –10 — desirable — 0.005–5 — further — desirable — about [ 0.01–3 ] antihistamine: — for example effective dose (for example, 0.0001) –0.1 — desirable — 0.0005 to 0.07 — further — desirable — about [ 0.001–0.05 ] antiallergic agent: — for example effective dose (for example, 0.001) –10 — desirable — 0.005–5 — further — desirable — about [ 0.01–5 ] antimicrobial agent, or sulfa-drugs: — for example effective dose (for example, 0.001) –10 — desirable — 0.003–10 — further — desirable — about [ 0.01–10 ] vitamin: — for example effective dose (for example, 0.0001) –0.5 — desirable — 0.0005 to 0.3 — further — desirable — about [ 0.001–0.1 ] amino acid: effective dose (for example, 0.0001) –5 [ for example, ], — desirable — 0.0005–3 — further — desirable — 0.001 to about two

[0027] The liquids and solutions of this invention can be prepared using various bases and additives according to the class (or application) of liquids and solutions. For example, aqueous liquids and solutions (membrane application pharmaceutical preparation, such as ophthalmic solutions and a nasal drop) can usually be prepared using the water (purified water etc.) as a basis. Various oily bases (olive oil, soybean oil, sesame oil, cotton seed oil, etc.), for example, vegetable oil, propylene glycol, a liquid paraffin, etc. can be used for nonaqueous nature liquids and solutions.

[0028] In addition to said basis, pharmaceutical preparation, such as aqueous liquids and solutions, may also contain a surfactant. It not only can use a surfactant as the solubilizing agent of difficulty water-soluble materials, a solubilizing agent, and an emulsifier, but it can reduce the surface tension of liquids and solutions. If the surface tension of liquids and solutions is reduced, the liquid reservoir of the liquids and solutions in the neck section of the preservation container of liquids and solutions, especially a container can be prevented. For this reason, there is no possibility that a liquid reservoir may condense in the neck section, by transparency of a steam.

[0029] As a surface active agent, for example A polyoxyethylene (POE)–polyoxypropylene (POP) block copolymer (BASF Wyandotte Corporation, Pluronic), POE–POP block permutation alkylene diamine (BASF Wyandotte Corporation, TETORO nick), polysorbate which the block chain constituted from a POE block and a POP block by alkylene diamines (ethylenediamine etc.) added, Polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester (polyoxyethylene sorbitan mono-olate), A polyoxyethyleneoxy stearin acid triglyceride, polyoxyethylene mono-higher-fatty-acid ester (polyoxyethylene monostearate), Fatty amine salts, such as Nonion nature surface-active-agent; C10–20 alkyl dimethylamine salts, such as a polyethylene glycol and polyoxyethylene hydrogenated castor oil, Cationic surface active agents, such as quarternary ammonium salt, such as a benzalkonium chloride and benzethonium chloride; Alkylbenzene sulfonates, Anionic surface active agents, such as alkyl sulfate; amphoteric surface active agents, such as hydrochloric-acid alkylpolyamino ethylglycine, etc. can be used.

[0030] although especially the concentration of a surfactant is not restricted — 0.001 – 1(W/V) % extent — desirable — 0.01 – 0.8(W/V) % extent — it is 0.01 – 0.5(W/V) % extent still more preferably. in addition, the rate of a lipophilicity component and a surfactant — for example, 1/[ 99/1 – ] 99 (weight ratio) extent — desirable — 70/30–10/— you may be 20/[ 50/50 – ] 80 (weight ratio) extent still more preferably 90 (weight ratio) extent.

[0031] Moreover, said liquids and solutions may contain various components, such as mineral, a buffer, an isotonizing agent, a preservative or antiseptics, a thickening agent, a chelating agent, a stabilizing agent, pH regulator, an anti-oxidant, a coloring agent, an aromatizing agent, or an aromatic.

[0032] As mineral, a sodium chloride, potassium chloride, a sodium carbonate, dried sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a calcium chloride, magnesium sulfate, dibasic sodium phosphate, a sodium dihydrogenphosphate, a potassium dihydrogenphosphate, a sodium thiosulfate, etc. can be illustrated, and these mineral may be used as a buffer component or an isotonizing agent component, for example.

[0033] As a buffer, a phosphoric-acid buffer, a boric-acid buffer, a carbonic acid buffer, a citric-acid buffer, a tartaric-acid buffer, an acetic-acid buffer, amino acid (epsilon-aminocaproic acid, aspartic-acid salt, etc.), etc. can be illustrated, for example. The phosphate buffer which the stimulus mitigation effectiveness discovers more effectively especially, a boric-acid buffer, and a carbonic acid buffer are desirable. Especially, a boric-acid buffer and a carbonic acid buffer are desirable.

[0034] As an isotonizing agent, saccharides (a sorbitol, a glucose, mannitol, etc.), polyhydric alcohol (a glycerol, a polyethylene glycol, propylene glycol, etc.), mineral (a sodium chloride, potassium chloride, etc.), etc. can be illustrated, for example.

[0035] as a preservative or antiseptics — quarternary ammonium salt (a benzalkonium chloride —) paraoxybenzoic acids (methyl parahydroxybenzoate —), such as benzethonium chloride and cetylpyridinium chloride Ethyl p-hydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, butyl parahydroxybenzoate, etc., Benzyl alcohol, phenethyl alcohol, phenoxyethanol, A sorbic acid or its salts (potassium salt etc.), alkylpolyamino ethylglycine, a thimerosal, chlorobutanol, sodium dehydroacetate, polymyxin B sulfate, poly KUODO, a polyhexamethylene biguanide, chlorhexidine, etc. can be illustrated.

[0036] In a thickening agent, for example, polyvinyl alcohol (completeness or partial saponification object), polyvinyl pyrrolidones (K25, K30, K90, etc.), polysaccharide, or its derivative [cellulosic (hydroxyethyl cellulose —) Hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, the hydroxypropyl methylcellulose (2208, 2906, 2910, etc.), Cellulose ether or these salts, such as a carboxymethyl cellulose etc., ] and saccharides (grape sugar, a sorbitol, dextran 70, etc.), such as gummi arabicum pulveratum, sodium chondroitin sulfate, and powdered tragacanth, a carboxyvinyl polymer, macrogol 4000, etc. can be illustrated. Block copolymers (BASF Wyandotte Corporation, Pluronic, TETORO nick, etc.) including said polyoxyethylene block and polyoxypropylene block can also be used as a thickening agent. Polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, a cellulosic (hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose), etc. are usually used among these thickening agents.

[0037] As a chelating agent, an ethylenediaminetetraacetic acid salt, edetic acid or its salt (alkaline-earth-metal salts, such as alkali-metal salts, such as disodium edetate, edetate trisodium, and edetic acid 4 sodium, or edetic acid calcium), nitrilotriacetic acid or its salt, sodium hexametaphosphate, a citric acid, etc. can be illustrated, for example.

[0038] As a stabilizing agent, the edetate, ethylenediaminetetraacetic acid salts (disodium edetate etc.), etc. can be illustrated.

[0039] As a pH regulator, bases (an alkali-metal carbonate or hydrogencarbonates, such as a hydroxide of alkali metal, such as a sodium hydroxide and a potassium hydroxide, and a sodium carbonate etc.), an acid (inorganic acids, such as organic acids, such as an acetic acid and a citric acid, a hydrochloric acid, and a phosphoric acid), a borax, etc. can be illustrated.

[0040] pH of aqueous liquids and solutions (especially ophthalmic solutions, such as membrane application liquids and solutions, for example, ophthalmic solutions etc., a nasal drop, etc.) — usually — 4-9 — it is five to 8.5 (for example, 5.5-8) extent preferably, an osmotic-pressure ratio [ as opposed to / osmotic pressure is usually 150 - 500mOsm extent, and / a physiological saline ] — usually — 0.6-2.0 — desirable — 0.7-1.7 — it is 0.8 to about 1.5 especially.

[0041] The liquids and solutions of this invention can be manufactured by the approach of common use using additives (surfactant etc.) said lipophilicity component, said basis, and if needed. For example, water (purified water, distilled water, etc.) and an additive are used for aqueous liquids and solutions, such as ophthalmic solutions, and they make said lipophilicity component dissolve or suspend, are adjusted to predetermined osmotic pressure and can be prepared by carrying out filtration sterilization processing.

[0042] The direction for use and the dosage of liquids and solutions of this invention can be chosen according to the class (or application) of liquids and solutions, a patient's symptom, age, etc. For example, the direction for use and the dosage of the aqueous liquids and solutions for ophthalmology (ophthalmic solutions etc.) are usually about 1 - 6 times per day, and 1 time of a number of drop is about 1-3 drops.

[0043] [Container] drawing 1 is the outline sectional view showing an example of a synthetic-resin container which holds said liquids and solutions. This resin container consists of the hold section 11 for holding liquids and solutions, and a hollow-like lobe (neck section) 12 which extends from this hold section 11 (protrusion), and said hold section 11 and the neck section 12 are really fabricated with hard synthetic resin. And the crowning (point) 13 of said neck section 12 is sealed by suitable lock out means (thermal melting arrival etc.) after restoration of contents (liquids and solutions) 14. With such a sealing container, in order not to use a nozzle, even if it encloses liquids and solutions, adsorption for the nozzle of a lipophilicity component and the diffusion from the fitting section can be prevented. Moreover, since the container is formed with hard synthetic resin, even if the content of a lipophilicity component is low concentration, a concentration fall can be prevented certainly.

[0044] Drawing 2 and drawing 3 are the outline sectional views for explaining opening (or opening) of said neck section. That is, a spiral slot is formed in the peripheral wall of the neck section 12 of a container, and caps (cap made of hard synthetic resin etc.) 16 are screwing on this neck section 12. And the needle section 19 which extends to the shaft orientations of cap 16 is formed in the top inside of this cap 16. By making the needle section 19 of this cap 16 insert in the body of a container from the crowning 13 of the neck section 12, a crowning 13 can be opened and a delivery (not shown) is formed.

[0045] In addition, the neck section 12 can carry out opening (or opening) of various approaches (for example, lock out sections, such as a point), for example, the proper place of said neck section 12, by punching by cutting by cutting means (a cutter, scissors, etc.), and chasing means (cutting pliers etc.) twist off and according to a perforator implement etc.

[0046] In order to raise the sealing nature after opening, the opening section may be closed with a sealing means. For example, in the example of said drawing 2 and drawing 3, the opening section may be closed by making packing (packing especially formed by low adsorbent resin to the lipophilicity component) (not shown) intervene between cap 16 and the crowning 13 of the neck section 12, and closing cap 16. In addition, packing may be beforehand attached in the inside of cap 16.

[0047] Especially the opening part of a container is not limited but is good in \*\* which can be opened on the way [ of the longitudinal direction of the neck section besides the tip of the neck section ] (center of a longitudinal direction etc.).

Drawing 4 is an outline perspective view for explaining the container which can be opened in the middle of the longitudinal direction of the neck section (or opening). This container consists of the tongue sections (plate-like tongue section) 17 which extend from flat hold section (flat rectangle-like hold section) 11b of the shape of a longwise rectangle for holding liquids and solutions, neck section (hollow-like extension section) 12b which extends from one edge of this hold section, and point (crowning) 13 of this neck section 12b. Said neck section 12b is constituted from the narrowest part of ramp 12c which narrows continuously toward hold section 11b to point 13b, and this ramp 12c by 12d of broad sections which spread in the shape of an abbreviation rectangle, and point (crowning) 13b of said broad section is blockaded. And the thin-walled part 18 is formed in the middle of the longitudinal direction of said neck section 12b (this example narrowest part of neck section 12b (ramp 12c and 12d [ of broad sections ] boundary section)). If such a container is used, a container can be opened by fracturing said thin-walled part 18 using the tongue section 17.

[0048] The container of said drawing 4 can be used suitable for the container for unit dose. For example, in the example of said drawing 4, the attaching part 15 for holding a container is attached in the other-end section of the hold section. For this reason, even if the capacity of the hold section is small, there is no possibility that the handling nature of a container may fall.

[0049] Moreover, with the container for unit dose, two or more containers could make the shaft orientations of a container the same, and may connect them possible [ fracture ]. For example, two or more containers may adjoin and connect with juxtaposition. If you use such a container, while carrying of a container is convenient, at the time of use, it can remove and use one container at a time.

[0050] As long as an inside is formed with hard synthetic resin at least and the crowning of the neck section is blockaded as a container of this invention, it is not restricted but various containers can be used. In addition, as the lock out approach of the neck section, the lock out by joining, welding (thermal melting arrival of resin etc.), and encapsulant etc. is mentioned, for example.

[0051] In this invention, especially the configuration of the hold section is not restricted, for example, can choose a transverse-plane configuration from various configurations, such as the shape of the shape of a polygon (the shape of the shape of the shape of the shape of a triangle, and a square, and a pentagon, and a hexagon, and an octagon, and a decagon etc.), a circle configuration, elliptical, and a semicircle, a half-elliptical, and a heart

configuration. Moreover, the hold section may be saccate and may have the shape of flat (the shape of flat \*\* length etc.).

[0052] The neck section may be formed in the field which counters the proper place of the hold section, for example, the base of the hold section.

[0053] cylindrical [ the configuration of the neck section ] (cylindrical), and multiple — you may be pillar-shaped (the shape of the square pole etc.) etc. Moreover, toward a point, the neck section may be narrowed continuously or gradually and may be formed.

[0054] Said bodies of a container (hold section, neck section, etc.) may form a container in two or more resin layers if needed, as long as the inside is formed with hard synthetic resin at least. For example, an inner layer may be formed with hard synthetic resin, and an outer layer may be formed with elasticity synthetic resin. Usually, a container covers the whole and is formed with hard synthetic resin.

[0055] As hard synthetic resin, polyester system resin, polyphenylene ether system resin, polycarbonate system resin, polysulfone system resin, polyamide system resin, rigid PVC, styrene resin (polystyrene, acrylonitrile styrene copolymer (AS resin), etc.), and cellulose acetate can illustrate low adsorbent resin (polyester system resin, polycarbonate system resin, etc.) to a lipophilicity component (especially terpene system compound) preferably, for example.

[0056] As polyester system resin, the resin which consisted of dicarboxylic acid components (aromatic series dicarboxylic acid components, such as a phthalic acid, a terephthalic acid, and naphthalene dicarboxylic acid etc.) and a diol component can be used. Aliphatic series diols (cycloalkane diols, such as two to C6 alkylene glycol, such as ethylene glycol, propylene glycol, and tetramethylene glycol, cyclohexane diol, and cyclohexane dimethanol etc.), aromatic series diols, such as bisphenols, such as bisphenol A, etc. are contained in a diol component. As polyester system resin, aromatic polyester system resin for example, polyalkylene terephthalate (polyethylene terephthalate (PET) — Poly C 2-4 alkylene terephthalate, such as polybutylene terephthalate (PBT) etc., polyalkylene naphthalate (polyethylenenaphthalate (PEN) — Poly C 2-4 alkylene naphthalate, such as polybutylene naphthalate etc., Poly cycloalkyl terephthalate (Pori 1, 4-cyclohexyl dimethylene terephthalate (PCT), etc.), Gay polyester (resin which consisted of bisphenols (bisphenol A etc.) and phthalic acids (a phthalic acid, terephthalic acid)), such as polyarylates, is mentioned. Moreover, the copolymers (copolymer of PET and PCT etc.) of the copoly ester which includes said gay polyester unit as a principal component (for example, 50 % of the weight or more), and said gay polyester etc. are contained in polyester system resin.

[0057] Polycarbonate system resin is an aromatic series polycarbonate which uses for example, bisphenols (bisphenol A etc.) as the base.

[0058] In addition, you may be a polymer alloy unless hard synthetic resin has actual harm in cost performance, reinforcement, light transmission nature, gas, or steam barrier property (moisture permeability) (polymer blend etc.). The polymer blends (polymer blend of PET and PEN etc.) of two or more hard synthetic resin are contained in a desirable polymer alloy.

[0059] Said hard synthetic resin may be resin, resin of transparency, etc. which have endurance to press of a repeat. Moreover, hard synthetic resin may be colored if needed.

[0060] Polyethylene terephthalate, polyethylenenaphthalate, polyarylate, a polycarbonate, etc. are contained in desirable hard synthetic resin.

[0061] Especially the enclosure approach of the liquids and solutions to a sealing container may not be restricted, for example, may fabricate a sealing container by the shaping approaches (blow forming, extrusion molding, etc.) of common use, may pour liquids and solutions into a container with a hypodermic needle etc., and may blockade the inlet formed with the hypodermic needle by thermofusion etc. A sealing container is filled up with liquids and solutions by the approaches (the blow philharmonic seal (BFS) approach etc.) preferably filled up with liquids and solutions while fabricating a sealing container. Without performing required container washing, desiccation, sterilization, etc., in using the container fabricated beforehand if a crowning really fabricates the neck section and the hold section which carried out opening, encloses liquids and solutions and blockades the crowning of the neck section by the blow philharmonic seal method, it is filled up with liquids and solutions and opening can be blockaded (thermal melting arrival etc.). Therefore, maintaining quality comparable as the case where the container fabricated beforehand is used, a production process can be simplified and a manufacturing cost can be reduced.

[0062] A container may be single time use or an object for throwing away (unit douse), and may be an object for multiple-times use (multi-douse).

[0063] the magnitude of a container — for example, the application from the range of capacity 0.3 – 500mL extent — responding — suitably — it can choose — the case of unit douse — capacity 0.3 – 50mL extent — desirable — the case of capacity 0.3 – 5mL extent, and multi-douse — capacity 1 – 500mL extent — desirable — capacity 2 – 300mL extent – – you may be capacity 5 – 100mL extent still more preferably.

[0064] If said sealing container is filled up with liquids and solutions, since the inside is formed with hard synthetic resin, it continues at a long period of time, and adsorption of a lipophilicity component can be controlled. For this reason, even if it is components comparatively used by low concentration, such as a lipophilicity drug and a functionality component, concentration can be maintained, for example, loss of functionality can be prevented. Therefore, it can use in favor of the liquids and solutions which act on sensitive parts (membrane, such as an eye and a nose etc.) to a stimulus.

[0065]

[Effect of the Invention] Since the inside has sealed liquids and solutions in the sealing container formed with hard synthetic resin according to this invention, it can control that the concentration of the lipophilicity component in liquids and solutions falls at the time of transportation and preservation (especially before opening).

[0066]

[Example] This invention is not limited by this example although this invention is explained more below at a detail based on an example.

[0067] The example 1 blow philharmonic seal enclosed 15ml of liquids and solutions with the sealing container made from polyethylene terephthalate (capacity: 15ml). The test fluid of the following presentation was used for liquids and solutions.



[0068] Test fluid: After it dissolved in little purified water and pH regulator (boric acid) adjusted 0.03g of l-menthol, and 0.10g of polyoxyethylene hydrogenated castor oil to pH5.5, purified water was added until the whole quantity was set to 100ml, and filtration sterilization was carried out with the drainage system membrane filter (0.22 micrometers) (0.03% (W/V) of l-menthol concentration).

[0069] The body of a container made from example of comparison 1 polyethylene terephthalate (bottle) was filled up with the same test fluid as an example 1, the nozzle made from polyethylene was attached in this body of a container, and it covered with the cap made from polystyrene.

[0070] It was made to be the same as that of the example 1 of a comparison except using the duplex nozzle in which example of comparison 2 inner layer was formed in with polyethylene terephthalate, and the outer layer was formed with polyethylene.

[0071] The test fluid of entering [ which was manufactured in the example and the example of a comparison ] a sealing container was saved at the temperature of 25 degrees C, and 75% of humidity RH. Aging of the concentration of the l-menthol under preservation was measured, and the survival rate of the l-menthol to the time of preservation initiation was searched for. A result is shown in Table 1.

[0072]

[Table 1]

表 1

保存期間	0ヶ月	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	15ヶ月	24ヶ月
実施例 1	100%	100%	98%	99%	100%	99%
比較例 1	100%	91%	84%	78%	63%	53%
比較例 2	100%	96%	92%	85%	66%	54%

[0073] In the example, l-menthol did not decrease at all but maintained concentration (0.003% (W/V)) comparable as the first stage so that clearly from Table 1. On the other hand, in the example 1 of a comparison, l-menthol decreased to 63% of initial concentration (about 0.002% (W/V)) after 15-month progress. moreover — although the example 2 (duplex nozzle) of a comparison also has the small decrement of the l-menthol in early stages of preservation compared with the example 1 (nozzle made from polyethylene) of a comparison, if it is saved for 15 months — the example 1 of a comparison — being even comparable (about 0.002% (W/V) of concentration) — l-menthol decreased.

[0074] About the effect which the concentration (0.003% (W/V), 0.002% (W/V)) of l-menthol has on functionality (cool nature), it evaluated according to the following approach.

[0075] Two kinds of following test fluid was prepared.

[0076] Test fluid 1: After dissolving 0.03g [ of l-menthol ], and chlorobutanol 0.2g, ethanol 0.1ml, 1.7g of boric acids, 0.01g of boraxes, and 0.01ml of benzalkonium chlorides in sterile purified water and adjusting the whole quantity to 100ml, filtration sterilization was carried out with the drainage system membrane filter (0.22 micrometers) (0.003% (W/V) of l-menthol concentration, pH5.8).

[0077] Test fluid 2: It was made to be the same as that of test fluid 1 except using 0.02g of l-menthol (0.002% (W/V) of l-menthol concentration, pH5.8).

[0078] Twelve exclusive panelists estimated the strength of the coolness of test fluid 1 and test fluid 2 based on the following criteria. In addition, the blind performed the trial.

[0079] [Evaluation on an absolute scale]

1 [ — 5 / a little strong / — Strong [relative evaluation] ] — Weak 2 — A little weak 3 — It is usually 4.

A — It is B with test fluid 1 stronger [ coolness ] from test fluid 2. — The coolness of test fluid 1 and test fluid 2 is comparable C. — A result with test fluid 2 stronger [ coolness ] is shown in Table 2 and 3 from test fluid 1.

[0080]

[Table 2]

表 2

	絶対評価 (平均点)
試験液 1	4. 3
試験液 2	3. 4

[0081]

[Table 3]

表 3

相対評価	人数 (人)	度数 (%)
A (試験液 1 > 試験液 2)	8	66. 7
B (試験液 1 = 試験液 2)	3	25. 0
C (試験液 1 < 試験液 2)	1	8. 3

[0082] Coolness will also become weak, if the concentration of l-menthol decreases from 0.003% (W/V) to 0.002% (W/V) so that clearly from Table 2 and 3.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any  
damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

## [Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 is the outline sectional view showing an example of the container of this invention.

[Drawing 2] Drawing 2 is an outline sectional view for explaining an example of the condition before opening of the container of this invention.

[Drawing 3] Drawing 3 is an outline sectional view for explaining an example of the condition after opening of the container of this invention.

[Drawing 4] Drawing 4 is the outline perspective view showing other examples of the container of this invention.

## [Description of Notations]

- 11 — Hold section
  - 12 — Neck section
  - 13 — Tap hole
  - 14 — Liquids and solutions
- 

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-68963

(P2002-68963A)

(43) 公開日 平成14年3月8日 (2002.3.8)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト (参考)
A 6 1 K 9/08		A 6 1 K 9/08	4 C 0 7 6
A 6 1 J 1/05		47/08	
A 6 1 K 47/08		47/10	
47/10		A 6 1 J 1/00	3 1 0

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-255320 (P2000-255320)

(22) 出願日 平成12年8月25日 (2000.8.25)

(71) 出願人 000115991

ロート製薬株式会社

大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号

(72) 発明者 車田 寿樹

大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート  
製薬株式会社内

(72) 発明者 小池 哲央

大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート  
製薬株式会社内

(74) 代理人 100090686

弁理士 飯田 充生

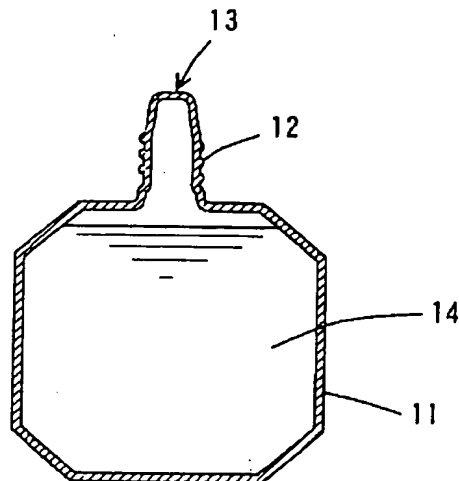
Fターム (参考) 4C076 AA12 BB24 DD37 DD40 FF18  
GG50

(54) 【発明の名称】 液剤及び容器

(57) 【要約】

【課題】 官能性成分などの脂溶性成分の濃度減少を長期間に亘って防止できる液剤を提供する。

【解決手段】 脂溶性成分を含有する液剤14を、液剤を収容するための収容部11と、この収容部から延出しかつ先端部が閉塞したネック部12とを有する密封性容器に収容する。前記容器の内面は、硬質合成樹脂（ポリエステル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂など）で形成されている。脂溶性成分は、例えば、テルペン系化合物（メントール類、カンフル類など）であり、テルペン系化合物の含有量は、0.0001～5 (W/V) %程度である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 液剤を収容するための収容部と、この収容部から延出しかつ先端部が閉塞したネック部とを有し、かつ少なくとも内面が硬質合成樹脂で形成された密封性容器に収容される液剤であって、少なくとも脂溶性成分を含有する液剤。

【請求項2】 脂溶性成分がテルペン系化合物である請求項1記載の液剤。

【請求項3】 脂溶性成分が、メントール類及びカンフル類から選択された少なくとも一種である請求項1又は2記載の液剤。

【請求項4】 テルペン系化合物の含有量が0.0001～5(W/V)%である請求項2記載の液剤。

【請求項5】 容器が、ポリエステル系樹脂及びポリカーボネート系樹脂から選択された少なくとも一種の硬質合成樹脂で形成されている請求項1～4のいずれかの項に記載の液剤。

【請求項6】 粘膜適用製剤である請求項1～5のいずれかの項に記載の液剤。

【請求項7】 少なくとも内面が硬質合成樹脂で形成され、かつ請求項1～6のいずれかの項に記載の液剤を収容した容器であって、前記液剤を収容するための収容部と、この収容部から液剤を流出させるための開口可能な閉塞部とを備えている容器。

【請求項8】 請求項7記載の容器に脂溶性成分を含む液剤を収容することにより、容器への脂溶性成分の吸着を抑制する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、脂溶性成分を含有する液剤、この液剤を収容するための容器、及び前記容器を用いた脂溶性成分の吸着の抑制方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、点眼剤などの液剤を収容する容器は、一般に、容器本体、ノズル、キャップなどの複数の部材で構成される。容器本体は中空成形された液体収容部の上部にネック部を有しており、このネック部の頂部には開口部が形成されている。また内容液を適量注出するため、容器本体の開口部にノズルが嵌合され、前記ノズル流出口からの内容液の漏出を抑制するため、開口部全体をキャップで覆っている。このような容器において、通常、容器本体はポリエチレンテレフタレートなどの硬質合成樹脂やポリエチレンなどの軟質合成樹脂を原料として用い、ブロー成形、インジェクション成形、インジェクションブロー成形などにより製造されている。また、ノズルはポリエチレンなどの軟質合成樹脂で製造され、キャップはポリスチレンなどの硬質合成樹脂で製造されている。

【0003】 一方、容器に収容される点眼剤などの液剤には、メントール類、カンフル類などのテルペン系化合

物を官能性成分（香料成分、清涼化成分）などとして含有し、これらテルペン系化合物の有する清涼感などの官能的な特徴を製品特性としているものが多い。そして、粘膜のように刺激に対して敏感な器官に適用する製品の場合、官能性成分の配合濃度が高すぎると、灼熱感や過度な刺激を与え不快感を生じるため、配合濃度を低くする必要がある。しかし、官能性成分は脂溶性であるため、容器材料であるポリエチレン、ポリプロピレンなどの軟質合成樹脂に吸着しやすい。このため、前記液剤を軟質合成樹脂製の容器に充填すると、配合濃度がもともと低いこれらの易吸着性成分（官能性成分）がさらに容器に吸着されるため、経時的に官能性成分の濃度がさらに減少し、製品の官能的な特徴が損なわれやすい。

【0004】 このような問題を回避するため、容器本体に開口部を有する既存の容器を用いる場合、容器本体をポリエチレンテレフタレートなどの官能性成分成分の吸着のない硬質合成樹脂製にすることが考えられるが、容器本体との嵌合を容易にするため、ノズルには柔軟性のあるポリエチレン等の軟質合成樹脂を用いる必要がある。

【0005】 実公平1-18529号公報には、軟質合成樹脂製の薬液びんと、この薬液びんの口部（開口部）に装着する中栓とからなる容器が開示されており、この中栓は、硬質合成樹脂製の内筒と軟質合成樹脂製の外筒とで形成された二重構造を有している。この文献には、中栓に軟質合成樹脂を用いると薬液の一部が吸着されるため薬液が変質する虞があること、中栓の内筒を硬質合成樹脂で形成することにより、薬液と軟質合成樹脂との接触を実質的になくして、収容薬液の変質を防止できることが記載されている。しかし、このような中栓を用いても、薬液中の易吸着性成分の吸着を十分に低減するのは困難であり、特に易吸着性成分の配合濃度が低い場合は問題であった。なお、ノズルの材質すべてに硬質合成樹脂を用いることも考えられるものの、成形上制約されるだけでなく、仮に成形できたとしても容器本体もノズルと同様に硬質合成樹脂で作製されているため、容器本体とノズルとの嵌合だけでは密閉性が悪い。これを解決するためには、容器本体にノズルを嵌合した後、嵌合部分を融着、溶着などにより接着することが考えられるが、工程管理上問題が多く、現実性に乏しい。

【0006】 なお、製造工程を簡略化するために、ノズルを有さない液剤収容容器も知られている。例えば、特開昭48-50880号公報や登録実用新案第2560817号公報には、容器本体にあるネック部分の頂部が使用時まで閉塞されたプラスチック容器が開示されている。前記登録実用新案第2560817号公報の容器は、公知のブロー成形手法に従い、バリソンの流出口端部を除く部位を中空成形し、所定の液体を注入した後、成形体の流出口側端部を閉塞することにより製造されている。このような容器を用いると、ピンなどの突起物を

用いて開封するまでは、容器本体は密封状態を維持できるように、開封するまでは輸送時の液漏れや微生物の混入による内容液の汚染の虞がない。容器本体を形成する材質としては、主としてポリエチレンなどの軟質合成樹脂が用いられる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、香料成分、清涼化成分などの脂溶性成分の濃度減少を長期間に亘って防止できる液剤及び容器を提供することにある。

【0008】本発明の他の目的は、低濃度の脂溶性成分であっても長期間に亘って濃度を維持できる液剤及び容器を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を達成するため鋭意検討した結果、硬質合成樹脂で形成された密封性の容器を用いると、脂溶性成分（特に、香料成分、清涼化成分などの官能性成分）の濃度減少を抑制でき、長期間に亘って安定的に液剤を保存できることを見だし、本発明を完成した。

【0010】すなわち、本発明の液剤（粘膜適用液剤など）は、脂溶性成分を含有しており、液剤を収容するための収容部と、この収容部から延出しかつ先端部が閉塞したネック部とを有する密封性の容器に収容する。なお、前記容器の内面は硬質合成樹脂（ポリエステル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂など）で形成されている。脂溶性成分は、例えば、テルペン系化合物（メントール類、カンフル類など）であってもよく、テルペン系化合物の含有量は、0.0001～5（W/V）%程度であってもよい。

【0011】本発明には、少なくとも内面が硬質合成樹脂で形成され、かつ前記液剤を収容した容器も含まれる。この容器は、前記液剤を収容するための収容部と、この収容部から液剤を流出させるための開口可能な閉塞部とを備えている。

【0012】また、本発明には、前記容器に脂溶性成分を含む液剤を収容することにより、容器への脂溶性成分の吸着を抑制する方法も含まれる。

【0013】なお、本明細書において「密封」とは、気体及び液体が侵入又は漏洩しないことを意味する。また、「密封性容器」とは、液剤の流出口（ネック部の頂部など）が閉塞部により物理的かつ不可逆的に閉塞され、かつ密封された容器を意味し、例えば、流出口がキャップや栓などの脱着可能な部材により閉塞されているのではなく、ブローフィルシール容器のように使用時まで流出口が融着、溶着等により物理的に閉塞されている容器を意味する。

【0014】

【発明の実施の形態】【液剤】本発明の液剤（薬液）は脂溶性成分を含有している。脂溶性成分としては、軟質

合成樹脂（ポリエチレンなど）に対して吸着性の成分、例えば、テルペン系化合物、キサンチン系化合物（カフェインなど）、脂溶性ビタミン類（ビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類など）、脂溶性薬物などが例示できる。前記脂溶性成分は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。通常、テルペン系化合物、キサンチン系化合物、及び脂溶性ビタミン類から選択された少なくとも一種の成分が使用される。

【0015】テルペン系化合物には、テルペン炭化水素類（リモネン、ピネン、カンフルなどのモノテルペン炭化水素類、リシチンなどのセスキテルペン炭化水素類など）、テルペンアルコール類（シトロネロール、ゲラニオール、リナロール、メントール、テルピネオール、ボルネオールなどのモノテルペンアルコール類、ファルネソールなどのセスキテルペンアルコール類、ジテルペンアルコール類など）、テルペンアルデヒド類（シトロネラール、シトラール（ $\beta$ -シトラール＝ネラール）、サフラナールなどのモノテルペンアルデヒド類、レチナールなどのジテルペンアルデヒド類など）、テルペンケトン類（メントン、カルボメントン、ヨノンなどのモノテルペンケトン類など）などが例示できる。これらのテルペン系化合物は、d-、l-、d l-体のいずれであってもよい。さらに、脂溶性成分には、テルペン系化合物を含む油性成分、例えば、ユーカリ油、ベルガモット油、ウイキョウ油、ハッカ油、ローズ油、ペパーミント油、クールミントなどの精油が含まれる。

【0016】好ましい脂溶性成分には、テルペン系化合物、キサンチン系化合物など、さらに好ましくはテルペン炭化水素類（リモネン類、ピネン類、カンフル類など）、テルペンアルコール類（ゲラニオール類、メントール類、ボルネオール類（d-ボルネオール＝竜腦など）など）、精油（ユーカリ油、ベルガモット油、クールミントなど）など、特に、メントール類（l-メントール、d l-メントールなど）、カンフル類（d l-カンフル、d-カンフルなど）が含まれる。テルペン系化合物は、芳香性や清涼性を有しており、一般に、多量に用いると刺激が強すぎるため、液剤中微量に用いる。本発明では、このような芳香性成分（香料成分）や清涼化成分であっても、特定の容器に液剤を収容しているため、保管中の濃度低下を抑制でき、芳香性や清涼性の喪失を防止できる。

【0017】脂溶性成分の量は、特に制限されないが、脂溶性成分が芳香性や清涼性を有する場合、比較的微量である。液剤中の脂溶性成分（特に、テルペン系化合物などの官能性成分）の含有量は、例えば、0.0001～5（W/V）%程度、好ましくは0.001～0.5（W/V）%程度、さらに好ましくは0.001～0.1（W/V）%程度である。なお、粘膜適用液剤では、脂溶性成分（特に、テルペン系化合物などの官能性成分）の含有量は、通常、0.001～0.1（W/V

V) %程度、好ましくは0.001~0.01 (W/V) %程度である。

【0018】前記液剤には、溶液剤、懸濁剤、乳剤、エキス剤又はチンキ剤、シロップ剤、ローション剤などが含まれる。好ましい製剤には、粘膜（眼粘膜、鼻粘膜など）に適用される液剤（眼科用治療剤（点眼剤、洗眼剤、眼内灌流液などの眼科用液剤も含む）、点鼻剤などの局所投与液剤など）、経口投与される液剤（内服用水性液剤、例えば、滋養強壮剤、保健薬、感冒薬など）、コンタクトレンズ用液剤、注射薬用製剤、外用液剤などが挙げられ、化粧品などであってもよい。特に、本発明の製剤は、粘膜適用製剤、例えば、眼粘膜又は鼻粘膜適用製剤（例えば、点眼剤、洗眼剤、点鼻剤など）として有用である。

【0019】前記液剤における有効成分（薬理活性又は生理活性成分）の種類は特に制限されず、液剤の用途および種類に応じて、種々の活性成分、例えば、抗炎症薬成分、抗アレルギー薬成分、解熱鎮痛薬成分、抗精神薬成分、抗高血圧薬成分、利尿薬成分、鎮咳薬成分、去痰薬成分、抗ぜんそく薬成分、健胃薬成分、消化薬成分、潰瘍治療薬成分、貧血薬成分、収れん薬成分、抗菌又は殺菌薬成分、抗腫瘍薬成分、ホルモン類、タンパク又はペプチド類、ビタミン類、アミノ酸類などが使用できる。本発明において好適な粘膜適用製剤（特に眼科用液剤、点鼻剤）の成分としては、例えば、次のような成分（特に、眼や鼻粘膜に対して適用される成分）が例示できる。

【0020】充血除去剤（血管収縮剤又は交感神経興奮剤）： $\alpha$ -アドレナリン作動薬、例えば、イミダゾリン誘導体（ナファゾリン、テトラヒドロゾリンなど）、 $\beta$ -フェニルエチルアミン誘導体（フェニレフリン、エビネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリンなど）およびそれらの塩（例えば、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸エビネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、硝酸テトラヒドロゾリンなど）など  
眼圧降下剤：例えば、ピロカルピン又はその塩（塩酸ピロカルピンなど）、イソプロピルウノプロストン、奥化ジスチグミン、カルバコマル、塩酸カルテオロール、塩酸ベフノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ジビベフリン、ヨウ化エコチオパート、ジクロフェナミド、 $\beta$ 受容体遮断剤など

眼筋調節成分：アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、メチル硫酸ネオスチグミンなどの第4級アンモニウム化合物など  
近視治療・予防剤：例えば、トロピカミド、シクロペントレート、エンドセリンなど

消炎（又は抗炎症）剤又は収れん剤：例えば、イブシロン-アミノカブロン酸、ベルベリン、アズレンスルホン酸、グリチルリチン酸、消炎酵素剤（塩化リゾチムなど）、

サリチル酸メチル、アラントイン、亜鉛およびそれらの塩（塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛）など

なお、消炎（又は抗炎症）剤としては、芳香族性カルボン酸誘導体、例えば、アリールカルボン酸類（イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、スブプロフェン、インドメタシン、ブラノプロフェン、メフェナム酸、ジクロフェナック、ブロムフェナック、2-ナフチル酢酸、2-ナフトキシ酢酸、サリチル酸など）、ピリドンカルボン酸類（ロメフロキサシ、ノルフロキサシ、オフロキサシ、エノキサシ、シブフロキサシ、トスフロキサシなど）なども例示できる。

【0021】抗ヒスタミン剤：例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、イブロヘプチン、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、フマル酸クレマスチン、アゼラスチン、レボカバステチン、オロバタジンおよびそれらの塩（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イブロヘプチン、塩酸アゼラスチン、塩酸レボカバステチン、塩酸オロバタジンなど）など

抗アレルギー剤：例えば、クロモグリク酸、アンレキサノクス、イブジラスト、トシル酸スプラタスト、ペミロラスト、トラニラストおよびそれらの塩（クロモグリク酸ナトリウムなど）など

抗菌剤又はサルファ剤：例えば、スルホンアミド類（スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール又はそれらの塩（スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソジンナトリウムなど）、アクリノール、第4級アンモニウム塩（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウムなど）、アルキルポリアミノエチルグリシン、オフロキサシ、ノルフロキサシなど

ビタミン類：例えば、ビタミンB<sub>2</sub>（又はフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム）、ビタミンB<sub>6</sub>（又は塩酸ピリドキシン）、ビタミンB<sub>12</sub>（又はシアノコバラミン）、酢酸レチノール（ビタミンAアセテート）、バルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロール（ビタミンEアセテート）、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール、バンテノール、パントテン酸ナトリウム、パントテン酸カルシウムなど

アミノ酸類：例えば、L-アスパラギン酸又はその塩（L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウムなど）、アミノエチルスルホン酸（タウリン）など

糖類：例えば、単糖類（グルコースなど）、二糖類（トレハロース、ラクトース、フルクトースなど）、セルロースまたはその誘導体（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）、高分子糖類（コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなど）、糖アルコール類

(マンニトール、キシリトール、ソルビトールなど) など

その他の成分: ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど

さらに、用途に応じて必要であれば、局所麻酔剤(オキシブプロカイン、リドカイン、塩酸リドカインなど)、無痛化剤(塩酸ブプロカインなど)などの種々の活性成分を用いてもよい。

【0022】通常、これらの成分のうち、下記群から選択された少なくとも一種の成分又はそれらの薬学上許容される塩が使用できる。

【0023】ナファゾリン、フェニレフリン、エビネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリン、テトラヒドロゾリン、メチル硫酸ネオスチグミン、イブシロン-アミノカブロン酸、塩化ベルベリン、アズレンスルホン酸、グリチルリチン酸、塩化リゾチーム、アラントイン、亜鉛、マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、イブロヘブチン、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、フマル酸クレマスチン、アゼラスチン、レボカバステチン、オロパタジン、クロモグリク酸、アンレキサノクス、イブジラスト、トシル酸スブラタスト、ベミロラスト、トラニラスト、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソジジン、アクリノール、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、アルキルポリアミノエチルグリシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、フラビンアデニンジヌクレオチド、ピリドキシン、シアノコバラミン、レチノール、トコフェロール、パンテノール、パントテン酸、アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸、グルコース、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、およびポリビニルアルコール

これらの成分は単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0024】これらの成分の含有量は、液剤の種類(又は用途)、活性成分の種類などに応じて選択でき、例えば、液剤全体に対して、0.0001~30(W/V)%, 好ましくは0.001~10(W/V)%, さらに好ましくは0.01~10(W/V)%程度の範囲から選択できる。

【0025】より具体的には、本発明において好適な水性液剤(眼科用液剤又は鼻科用液剤)において、各成分の含有量(単位: (W/V)%) は、例えば、次の通りである。

【0026】充血除去剤(血管収縮剤又は交感神経興奮剤): 例えば、有効量(例えば0.0001)~0.5、好ましくは0.0005~0.3、さらに好ましくは0.001~0.1程度

眼圧降下剤: 例えば、有効量(例えば0.001)~10、好ましくは0.005~5、さらに好ましくは0.01~3程度

眼筋調節成分: 例えば、有効量(例えば0.0001)~0.01、好ましくは0.0002~0.05、さらに好ましくは0.0003~0.005程度

近視治療・予防剤: 例えば、有効量(例えば0.001)~5、好ましくは0.005~3、さらに好ましくは0.01~1程度

消炎(又は抗炎症)剤又は収れん剤: 例えば、有効量(例えば0.001)~10、好ましくは0.005~5、さらに好ましくは0.01~3程度

10 抗ヒスタミン剤: 例えば、有効量(例えば0.0001)~0.1、好ましくは0.0005~0.07、さらに好ましくは0.001~0.05程度

抗アレルギー剤: 例えば、有効量(例えば0.001)~10、好ましくは0.005~5、さらに好ましくは0.01~5程度

抗菌剤又はサルファ剤: 例えば、有効量(例えば0.001)~10、好ましくは0.003~10、さらに好ましくは0.01~10程度

20 ビタミン類: 例えば、有効量(例えば0.0001)~0.5、好ましくは0.0005~0.3、さらに好ましくは0.001~0.1程度

アミノ酸類: 例えば、有効量(例えば0.0001)~5、好ましくは0.0005~3、さらに好ましくは0.001~2程度。

【0027】本発明の液剤は、液剤の種類(又は用途)に応じた種々の基剤や添加剤を用いて調製できる。例えば、水性液剤(点眼剤、点鼻剤などの粘膜適用製剤)は、通常、基剤としての水(精製水など)を用いて調製できる。非水性液剤には、種々の油性基剤、例えば、植物油(オリーブ油、大豆油、ごま油、綿実油など)、プロピレングリコール、流動パラフィンなどが使用できる。

【0028】水性液剤などの製剤は、前記基剤に加えて、界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は、難水溶性成分の可溶化剤、溶解補助剤、乳化剤として使用できるだけでなく、液剤の表面張力を低減できる。液剤の表面張力を低減すると、液剤の保存容器、特に容器のネック部での液剤の液溜まりを防止できる。このため、水蒸気の透過により、ネック部で液溜まりが濃縮する虞がない。

40 【0029】界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレン(POE)-ポリオキシブプロレン(POP)ブロックコポリマー(BASF Wyandotte Corporation, ブルロニック)、アルキレンジアミン(エチレンジアミンなど)にPOEブロックとPOPブロックとで構成されたブロック鎖が付加したPOE-POPブロック置換アルキレンジアミン(BASF Wyandotte Corporation, テトロニック)、ポリソルベート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート)、ポリオキシエチレンオキシステアリン

酸トリグリセリド、ポリオキシエチレンモノ高級脂肪酸エステル（ポリオキシエチレンモノステアレート）、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などのノニオン性界面活性剤； $C_{10-20}$ アルキルジメチルアミン塩などの脂肪族アミン塩類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類などのカチオン性界面活性剤；アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩などのアニオン性界面活性剤；塩酸アルキルポリアミノエチルグリシンなどの両性界面活性剤などが使用できる。

【0030】界面活性剤の濃度は、特に制限されないが、例えば、0.001～1（W/V）%程度、好ましくは0.01～0.8（W/V）%程度、さらに好ましくは0.01～0.5（W/V）%程度である。なお、脂溶性成分と界面活性剤との割合は、例えば、99/1～1/99（重量比）程度、好ましくは70/30～10/90（重量比）程度、さらに好ましくは50/50～20/80（重量比）程度であってもよい。

【0031】また、前記液剤は、無機塩類、緩衝剤、等張化剤、保存剤又は防腐剤、粘稠化剤、キレート化剤、安定化剤、pH調整剤、抗酸化剤、着色剤、着香剤又は芳香剤などの種々の成分を含んでいてもよい。

【0032】無機塩類としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、チオ硫酸ナトリウムなどが例示でき、これらの無機塩類は緩衝剤成分や等張化剤成分として使用される場合がある。

【0033】緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸（イブシロンアミノカプロン酸、アスパラギン酸塩など）などが例示できる。なかでも、刺激軽減効果がより有効に発現するリン酸塩緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、炭酸緩衝剤が好ましい。特に、ホウ酸緩衝剤、炭酸緩衝剤が好ましい。

【0034】等張化剤としては、例えば、糖類（ソルビトール、グルコース、マンニトールなど）、多価アルコール類（グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなど）、無機塩類（塩化ナトリウム、塩化カリウムなど）などが例示できる。

【0035】保存剤又は防腐剤としては、例えば、第4級アンモニウム塩（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウムなど）、パラオキシ安息香酸エステル（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなど）、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、フェノキシエタノール、ソルビン酸又はその塩（カリウム塩など）、アルキルポリアミノエチルグリシン、チメロサル、クロロブタノール、

デヒドロ酢酸ナトリウム、硫酸ポリミキシンB、ポリクォード、ポリヘキサメチレンピグアニド、クロルヘキシジンなどが例示できる。

【0036】粘稠化剤には、例えば、ポリビニルアルコール（完全又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン（K25、K30、K90など）、多糖類又はその誘導体〔セルロース誘導体（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（2208、2906、2910など）、カルボキシメチルセルロースなどのセルロースエーテル類又はこれらの塩など）、アラビアゴム末、コンドロイチン硫酸ナトリウム、トラガント末など〕、糖類（ブドウ糖、ソルビトール、デキストラン70など）、カルボキシビニルポリマー、マクロゴール4000などが例示できる。前記ポリオキシエチレンブロックとポリオキシプロピレンブロックとを含むブロックコポリマー（BASF Wyandotte Corporation、ブルロニック、テトロニックなど）も粘稠化剤として使用できる。これらの粘稠化剤のうち、通常、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）などが使用される。

【0037】キレート化剤としては、例えば、エチレンジアミン四酢酸塩、エデト酸又はその塩（エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウムなどのアルカリ金属塩、又はエデト酸カルシウムなどのアルカリ土類金属塩）、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸などが例示できる。

【0038】安定化剤としては、エデト酸塩（エデト酸ナトリウムなど）、エチレンジアミン四酢酸塩などが例示できる。

【0039】pH調整剤としては、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩など）、酸（酢酸、クエン酸などの有機酸、塩酸、リン酸などの無機酸）、ホウ砂などが例示できる。

【0040】水性液剤（特に、粘膜適用液剤、例えば、点眼剤などの眼科用液剤、点鼻剤など）のpHは、通常、4～9、好ましくは5～8.5（例えば、5.5～8）程度である。浸透圧は、通常、150～500mOsm程度であり、生理食塩水に対する浸透圧比は、通常、0.6～2.0、好ましくは0.7～1.7、特に0.8～1.5程度である。

【0041】本発明の液剤は、前記脂溶性成分、前記基剤、および必要に応じて添加剤（界面活性剤など）を用いて慣用の方法により製造できる。例えば、点眼剤などの水性液剤は、水（精製水、蒸留水など）および添加剤を用いて前記脂溶性成分を溶解又は懸濁させ、所定の浸透圧に調整し、濾過滅菌処理することにより調製でき



る。

【0042】本発明の液剤の用法および用量は、液剤の種類（又は用途）、患者の症状、年齢などに応じて選択できる。例えば、眼科用水性液剤（点眼剤など）の用法および用量は、通常、1日当たり1～6回程度であり、一回の滴数は1～3滴程度である。

【0043】【容器】図1は、前記液剤を収容する合成樹脂容器の一例を示す概略断面図である。この樹脂容器は、液剤を収容するための収容部11と、この収容部11から延出（突出）する中空状突出部（ネック部）12とで構成され、前記収容部11及びネック部12が硬質合成樹脂で一体成形されている。そして、前記ネック部12の頂部（先端部）13は、内容物（液剤）14の充填後、適当な閉塞手段（熱融着など）により密封されている。このような密封性容器ではノズルを使用しないため、液剤を封入しても、脂溶性成分のノズルへの吸着や嵌合部からの拡散を防止できる。また、容器が硬質合成樹脂で形成されているため、脂溶性成分の含有量が低濃度であっても、濃度低下を確実に防止できる。

【0044】図2及び図3は、前記ネック部の開口（又は開封）を説明するための概略断面図である。すなわち、容器のネック部12の外周壁には螺旋溝が形成され、このネック部12にキャップ（硬質合成樹脂製のキャップなど）16が螺着している。そして、このキャップ16の頂部内面には、キャップ16の軸方向に延出するニードル部19が形成されている。このキャップ16のニードル部19をネック部12の頂部13から容器本体内に挿通させることにより、頂部13を開封でき、吐出口（図示せず）が形成される。

【0045】なお、ネック部12は、種々の方法、例えば、前記ネック部12の適所（例えば、先端部などの閉塞部）を、切断手段（カッター、ハサミなど）による切断、ねじ切り手段（ベンチなど）によるねじ切り、穿孔器具による穿孔などにより開口（又は開封）できる。

【0046】開封後の密閉性を向上させるため、開封部は密閉手段により封止してもよい。例えば、前記図2及び図3の例では、キャップ16とネック部12の頂部13との間にパッキン（特に、脂溶性成分に対して低吸着性の樹脂で形成されたパッキン）（図示せず）を介在させ、キャップ16を閉じることにより、開封部を封止してもよい。なお、パッキンは、キャップ16の内面に予め取り付けられていてもよい。

【0047】容器の開封部位は特に限定されず、ネック部の先端の他、ネック部の長手方向の途中（長手方向の中央など）で開封可能であってもよい。図4は、ネック部の長手方向の途中で開封（又は開口）可能な容器を説明するための概略斜視図である。この容器は、液剤を収容するための縦長の長方形の扁平な収容部（扁平長方形の収容部）11bと、この収容部の一方の端部から延出するネック部（中空状突出部）12bと、このネック

部12bの先端部（頂部）13bから延出するつまみ部（平板状のつまみ部）17とで構成されている。前記ネック部12bは、収容部11bから先端部13bに向かって連続的に狭まる傾斜部12cと、この傾斜部12cの最狭部から略方形に広がる幅広部12dとで構成されており、前記幅広部の先端部（頂部）13bは閉塞している。そして、前記ネック部12bの長手方向の途中（この例では、ネック部12bの最狭部（傾斜部12cと幅広部12dとの境界部））には、薄肉部18が形成されている。このような容器を用いると、つまみ部17を利用して、前記薄肉部18を破断することにより容器を開封できる。

【0048】前記図4の容器は、ユニットドーズ用の容器に好適に利用できる。例えば、前記図4の例では、収容部の他方の端部には、容器を保持するための保持部15が取り付けられている。このため、収容部の容量が小さくても、容器の取扱い性が低下する虞がない。

【0049】また、ユニットドーズ用の容器では、複数の容器が、容器の軸方向を同じくして破断可能に連結していてもよい。例えば、複数の容器が並列に隣接して連結していてもよい。このような容器を用いると、容器の持ち運びが便利であると共に、使用時には、容器を一つずつ取り外して使用できる。

【0050】本発明の容器としては、少なくとも内面が硬質合成樹脂で形成され、かつネック部の頂部が閉塞されている限り、特に制限されず、種々の容器が使用できる。なお、ネック部の閉塞方法としては、例えば、溶着、融着（樹脂の熱融着など）、封止剤による閉塞などが挙げられる。

【0051】本発明において、収容部の形状は、特に制限されず、例えば、正面形状は、多角形状（三角形状、四角形状、五角形状、六角形状、八角形状、十角形状など）、円形状、楕円形状、半円形状、半楕円形状、ハート形状などの種々の形状から選択できる。また、収容部は、袋状であってもよく、扁平状（扁平細長状など）であってもよい。

【0052】ネック部は、収容部の適所、例えば、収容部の底面に対向する面に形成してもよい。

【0053】ネック部の形状は、円柱状（円筒状）、多角柱状（四角柱状など）などであってもよい。また、ネック部は、先端部に向かって連続的又は段階的に狭めて形成してもよい。

【0054】前記容器本体（収容部、ネック部など）は、少なくとも内面が硬質合成樹脂で形成されている限り、必要に応じて、複数の樹脂層で容器を形成してもよい。例えば、内層を硬質合成樹脂で形成し、外層を軟質合成樹脂で形成してもよい。通常、容器は、全体に亘り硬質合成樹脂で形成されている。

【0055】硬質合成樹脂としては、例えば、ポリエステル系樹脂、ポリフェニレンエーテル系樹脂、ポリカー

ボネート系樹脂、ポリスルホン系樹脂、ポリアミド系樹脂、硬質塩化ビニル樹脂、スチレン系樹脂（ポリスチレン、アクリロニトリル-スチレン共重合体（AS樹脂）など）、セルロースアセテート類など、好ましくは、脂溶性成分（特に、テルペン系化合物）に対して低吸着性の樹脂（ポリエステル系樹脂、ポリカーボネート系樹脂など）が例示できる。

【0056】ポリエステル系樹脂としては、ジカルボン酸成分（フタル酸、テレフタル酸、ナフタレンジカルボン酸などの芳香族ジカルボン酸成分など）とジオール成分とで構成された樹脂が使用できる。ジオール成分には、脂肪族ジオール（エチレングリコール、プロピレングリコール、テトラメチレングリコールなどのC<sub>2</sub>〜<sub>4</sub>アルキレングリコール、シクロヘキサジオール、シクロヘキサジメタノールなどのシクロアルカンジオールなど）、芳香族ジオール（ビスフェノール-Aなどのビスフェノール類など）などが含まれる。ポリエステル系樹脂としては、芳香族ポリエステル系樹脂、例えば、ポリアルキレンテレフタレート（ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）などのポリC<sub>2</sub>〜<sub>4</sub>アルキレンテレフタレートなど）、ポリアルキレンナフタレート（ポリエチレンナフタレート（PEN）、ポリブチレンナフタレートなどのポリC<sub>2</sub>〜<sub>4</sub>アルキレンナフタレートなど）、ポリシクロアルキレンテレフタレート（ポリ1,4-シクロヘキシジメチレンテレフタレート（PCT）など）、ポリアリレート類（ビスフェノール類（ビスフェノール-Aなど）とフタル酸類（フタル酸、テレフタル酸）とで構成された樹脂など）などのホモポリエステルが挙げられる。また、ポリエステル系樹脂には、前記ホモポリエステル単位を主成分（例えば、50重量%以上）として含むコポリエステル、前記ホモポリエステルの共重合体（PETとPCTとの共重合体など）なども含まれる。

【0057】ポリカーボネート系樹脂は、例えば、ビスフェノール類（ビスフェノール-Aなど）をベースとする芳香族ポリカーボネートである。

【0058】なお、硬質合成樹脂は、コストパフォーマンス、強度、光透過性、ガス又は水蒸気バリア性（透湿性）などに実害が無い限り、ポリマーアロイ（ポリマーブレンドなど）であってもよい。好ましいポリマーアロイには、複数の硬質合成樹脂のポリマーブレンド（PETとPENとのポリマーブレンドなど）が含まれる。

【0059】前記硬質合成樹脂は、繰り返しの押圧に対して耐久性を有する樹脂、透明性の樹脂などであってもよい。また、硬質合成樹脂は、必要に応じて着色してもよい。

【0060】好ましい硬質合成樹脂には、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリアリレート、ポリカーボネートなどが含まれる。

【0061】密封性容器への液剤の封入方法は、特に制

限されず、例えば、慣用の成形方法（吹込成形、押出成形など）により密封性容器を成形し、注射針などにより液剤を容器に注入し、注射針により形成された注入口を、熱溶解などにより閉塞してもよい。好ましくは、密封性容器を成形しながら液剤を充填する方法（ブローフィルシール（BFS）方法など）により、密封性容器に液剤を充填する。ブローフィルシール法により、頂部が開口したネック部と収容部とを一体成形して、液剤を封入し、ネック部の頂部を閉塞すると、予め成形した容器を使用する場合には必要であった容器洗浄、乾燥、滅菌等を行うことなく、液剤を充填し、開口部を閉塞（熱融着など）できる。そのため、予め成形した容器を使用する場合と同程度の品質を維持しながら、製造工程を簡略化でき、製造コストを低減できる。

【0062】容器は、単回使用又は使い捨て（ユニットドーズ）用であってもよく、複数回使用（マルチドーズ）用であってもよい。

【0063】容器の大きさは、例えば、容量0.3〜500mL程度の範囲から用途に応じて適宜選択でき、ユニットドーズの場合、容量0.3〜50mL程度、好ましくは容量0.3〜5mL程度、マルチドーズの場合、容量1〜500mL程度、好ましくは容量2〜300mL程度、さらに好ましくは容量5〜100mL程度であってもよい。

【0064】前記密封性容器に液剤を充填すると、内面が硬質合成樹脂で形成されているため、長期間に亘って脂溶性成分の吸着を抑制できる。このため、脂溶性薬物、官能性成分などの比較的低濃度で使用される成分であっても、濃度を維持でき、例えば、官能性の喪失を防止できる。そのため、刺激に対して敏感な部分（目や鼻などの粘膜など）に作用する液剤に有利に利用できる。

【0065】

【発明の効果】本発明によれば、内面が硬質合成樹脂で形成された密封性容器に液剤を密封しているため、輸送時や保存時（特に、開封前）に液剤中の脂溶性成分の濃度が低下するのを抑制できる。

【0066】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこの実施例によって限定されるものではない。

【0067】実施例1

ブローフィルシールにより、ポリエチレンテレフタレート製の密封性容器（容量：15mL）に液剤15mLを封入した。液剤には下記の組成の試験液を用いた。

【0068】試験液：1-メントール0.03g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油0.10gを少量の精製水に溶解し、pH調整剤（ホウ酸）でpH5.5に調整した後、全量が100mLになるまで精製水を加え、水系メンブランフィルター（0.22μm）でろ過滅菌した（1-メントール濃度0.03%（W/V））。

## 【0069】比較例1

ポリエチレンテレフタレート製の容器本体（瓶）に実施例1と同様の試験液を充填し、この容器本体にポリエチレン製ノズルを取り付け、ポリスチレン製キャップで蓋をした。

## 【0070】比較例2

内層がポリエチレンテレフタレート、外層がポリエチレンで形成された二重ノズルを用いる以外は、比較例1と\*

\*同様にした。

【0071】実施例及び比較例で製造された密封性容器入りの試験液を、温度25℃、湿度75%RHで保存した。保存中の1-メントールの濃度の経時変化を測定し、保存開始時に対する1-メントールの残存率を求めた。結果を表1に示す。

## 【0072】

【表1】

表1

保存期間	0ヶ月	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	15ヶ月	24ヶ月
実施例1	100%	100%	98%	99%	100%	99%
比較例1	100%	91%	84%	78%	63%	53%
比較例2	100%	96%	92%	85%	66%	54%

【0073】表1から明らかなように、実施例では、1-メントールが全く減少せず、初期と同程度の濃度（0.003%（W/V））を維持した。これに対して、比較例1では、15ヶ月経過後には、初期濃度の63%（約0.002%（W/V））にまで1-メントールが減少した。また、比較例2（二重ノズル）も、保存初期の1-メントールの減少量が比較例1（ポリエチレン製ノズル）に比べて小さいものの、15ヶ月保存すると比較例1と同程度（濃度約0.002%（W/V））にまで1-メントールが減少した。

【0074】1-メントールの濃度（0.003%（W/V）、0.002%（W/V））が官能性（清涼性）に与える影響について、下記の方法に従って評価した。

【0075】下記の2種類の試験液を調製した。

【0076】試験液1：1-メントール0.03g、クロロブタノール0.2g、エタノール0.1ml、ホウ酸1.7g、ホウ砂0.01g、及び塩化ベンザルコニウム0.01mlを、滅菌精製水に溶解し、全量を100mlに調節した後、水系メンブランフィルター（0.22μm）でろ過滅菌した（1-メントール濃度0.003%（W/V）、pH5.8）。

【0077】試験液2：1-メントールを0.02g用いる以外は、試験液1と同様にした（1-メントール濃度0.002%（W/V）、pH5.8）。

※

表3

。 相対評価	人数（人）	度数（%）
A（試験液1＞試験液2）	8	66.7
B（試験液1＝試験液2）	3	25.0
C（試験液1＜試験液2）	1	8.3

【0082】表2及び表3から明らかなように、1-メントールの濃度が0.003%（W/V）から0.002%（W/V）まで減少すると、清涼感も弱くなる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明の容器の一例を示す概略断面図である。

※【0078】試験液1及び試験液2の清涼感の強さを専用パネラー12名により下記基準に基づいて評価した。なお、試験はブラインドで行った。

## 【0079】〔絶対評価〕

- 1…弱い  
2…やや弱い  
3…普通  
4…やや強い  
5…強い

## 〔相対評価〕

- A…試験液2より試験液1の方が清涼感が強い  
B…試験液1と試験液2の清涼感と同程度である  
C…試験液1より試験液2の方が清涼感が強い  
結果を表2及び表3に示す。

## 【0080】

【表2】

表2

	絶対評価（平均点）
試験液1	4.3
試験液2	3.4

## 【0081】

【表3】

【図2】図2は本発明の容器の開封前の状態の一例を説明するための概略断面図である。

【図3】図3は本発明の容器の開封後の状態の一例を説明するための概略断面図である。

【図4】図4は本発明の容器の他の例を示す概略斜視図である。

17

【符号の説明】

11…収容部

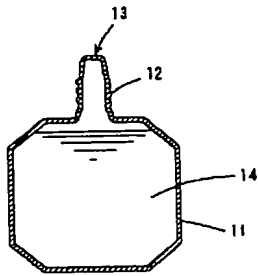
12…ネック部

\* 13…流出口

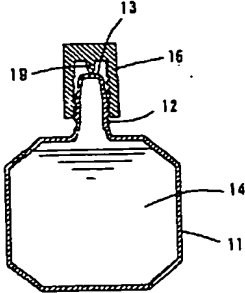
14…液剤

\*

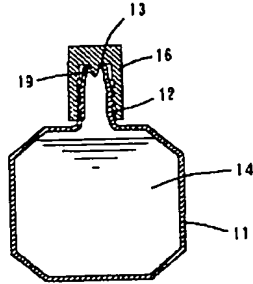
【図1】



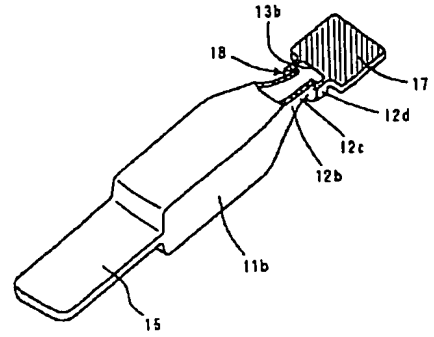
【図2】



【図3】



【図4】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**